AUS DER UNIVERSITÄTS-HAUTKLINIK ZU ROSTOCK
(STELLVERTRETENDER DIREKTOR: PROFESSOR DR. *H. NAGELL*)

# LIPOIDBESTIMMUNG IM BLUTSERUM BEI HAUTKRANKHEITEN.

## ZUGLEICH EINE BEWERTUNG DES RÜCKERT'SCHEN LIPOKRITVERFAHRENS.

DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
DER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT ROSTOCK

VORGELEGT VON

OMMO WILLMS

CARL HINSTORFFS HOFBUCHDRUCKEREI / ROSTOCK
1933

REFERENT: PROF. DR. H. NAGELL

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Zur Bestimmung des Gesamtlipoidgehaltes und der einzelnen Anteile der Lipoide im Blutserum (Cholesterin, Cholesterinester, phosphorähnliche, fetthaltige Verbindungen: sogenannte Phosphatide, Fettsäuren, Neutralfette und Seifen) sind zahlreiche Methoden ausgearbeitet worden. Ihr Prinzip beruht im wesentlichen auf Extraktion der Fette durch Alkohol, Chloroform, Petroläther, mit nachfolgender titrimetrischer, kolorimetrischer und gravimetrischer Bestimmung. Die einfacheren dieser Methoden haben nur den Nachteil, daß ihre Werte nicht übereinstimmen mit den durch exaktere Methoden gewonnenen Werten. Schuld daran ist meist fehlerhafte Ausführung, vor allem ungenügende Vorbehandlung, d. h. ungenaue Gewinnung der fettigen Bestandteile aus dem Blutserum. Nur wenn auf ganz exakte Weise die Fette aus dem Serum extrahiert werden, erhält man die fettigen Bestandteile restlos aus dem Serum.

Genaue Resultate findet man für die Cholesterin- und Cholesterinesterwerte nach dem Verfahren von Windaus, für den Lipoidphosphor nach der Methode von Holtz und für die Gesamtmenge aller mit Äther extrahierbaren Stoffe durch direkte Wägung des Extraktrückstandes bzw. durch Titration nach der Bang'schen Methode.

Auch die Bang'sche Mikromethode liefert zuverlässige Werte. Die Ausführung:

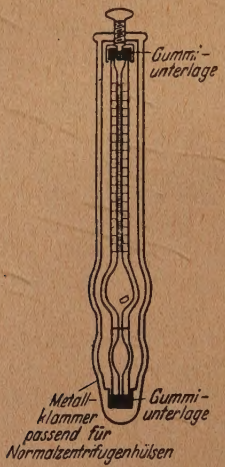
Das auf Papierblättchen getropfte Blut wird anschließend mit Petroläther extrahiert. Dann wird das Fett durch Chromsäure oxydiert. Durch Titrierung der restlichen Chromsäure mit n/10 Thiosulfatlösung, Stärke und Jodkali wird der Lipoidgehalt quantitativ bestimmt.

All diese Methoden haben trotz größerer Zuverlässigkeit aber den Nachteil, daß sie, in der Ausführung umständlich, sehr viel Zeit in Anspruch nehmen und durch die bei der Ausführung der Untersuchung benötigten Reagentien recht kostspielig sind. Auch für Reihenuntersuchungen sind sie aus den eben erwähnten Gründen weniger geeignet.

Neuerdings ist von Rückert eine Mikromethode angegeben worden, die bei geringer Ausgangsmenge, leichter technischer Aus-

führung und angeblich weitgehend exakten Werten gerade für Reihenuntersuchungen geeignet scheint.

Die ersten Angaben dieser Methode sind 1931 in der Klinischen Wochenschrift erstmalig veröffentlicht. Sie haben in der Literatur bisher keine Nachprüfung erfahren. Das Verfahren beruht im Prinzip darauf, aus bestimmten Serummengen, die mit besonderen Lösungen zur Hydrolyse des Serumeiweißes und Extrahierung und Färbung des Fettes in Spezialpipetten vorbehandelt sein müssen, das Fett durch Zentrifugieren in einen besonderen Teil dieser Pipetten zu drücken, wo der Fettgehalt in Milligrammprozenten abgelesen werden kann.




Abbildung

Das Verfahren dieser Rückert'schen Blutfettbestimmung wird im einzelnen folgendermaßen dargestellt:

Die aus dem Ohrläppchen durch Stich mit dem Franke-schen Schnepper oder mit 1 ccm Spritze aus der Armvene entnommene Blutprobe von etwa 0,75 ccm läßt man durch Kapillarattraktion in eine der beigelegten U-förmigen Glasröhren einlaufen, bzw. injiziert es in diese hinein. Ist das Blut geronnen, wird das Röhrchen in der Zentrifuge ausgeschleudert, und die beiden das Serum enthaltenden Enden des Röhrchens kurz oberhalb des Blutkuchens in wagerechter Haltung vorsichtig geritzt und abgebrochen und das Serum in ein Blockschälchen ausgeblasen.

Nunmehr wird der sogenannte Haemolipokrit gefüllt, eine von Rückert konstruierte, entfernt an eine Blutkörperzählpipette erinnernde, komplizierte Spezialpipette (siehe Abbildung), in

dem man das Serum mit Gummischlauch in die kleinere Serumampulle bis zur ersten Marke aufsaugt bzw. bei der neuen Konstruktion nur bis zum Beginn des Kappillaransatzes. Von hier aus erfolgt die Feineinstellung selbsttätig, in dem sich die Kapillare infolge Kapillarattraktion und Oberflächenspannung bis zum Ende vollfüllt. Zur Bereitung der alkoholischen Säurelösung gibt man zuerst 3 Tropfen der spezifisch leichteren Lösung I (Amyl-Alkohol-Gelbanilid) in das Mischröhrchen, danach 25 Tropfen der Lösung II (Schwefelsäure-Methylen-Blau) hinzu (beide Lösungen in Normaltropfflaschen) und schüttelt gut durch, bis keine Schlierenbildung mehr an der Glaswand auftritt. Die ersten Tropfen aus der Abtropfrille dürfen nicht verwendet werden, da sie Wasser angezogen haben. Darauf wird zur vollständigen Lösung aus der Bunsenflamme unter Schütteln einige Augenblicke soweit erhitzt, daß man das Glas gerade noch mit der Hand berühren kann (60—65 Grad Celsius). Höheres Erwärmen muß wegen der sonst erfolgenden Zersetzung des Alkohols unbedingt vermieden werden. Nach dem Erkalten der bereiteten Lösung wird der mit Serum gefüllte Lipokrit mit seinem unteren Ende in die Lösung eingetaucht und bei senkrechter Haltung des Lipokrits, ohne zu schütteln, Säurelösung nachgesogen, bis das sich überschichtende Serum den Teilstrich 0 der Skala erreicht hat. Jetzt wird der Lipokrit in die Klammer eingespannt, was ohne Flüssigkeitsverlust zu geschehen hat, und erst danach die Vermischung der beiden Flüssigkeiten durch Schütteln herbeigeführt.

Nunmehr wird der Lipokrit zur Erleichterung der Schleuderbarkeit des Fettes infolge Vergrößerung der Fettemulsion drei Minuten lang in ein Wasserbad von 50 Grad gestellt. (Das Wasserbad erübrigt sich, falls nur der zweite Schleuderwert, die Gesamtlipoide bestimmt werden sollen). Nach dem Wasserbad werden die eingespannten Röhrchen innerhalb der ersten halben Stunde zehn Minuten lang bei 4000 Umdrehungen pro Minute auszentrifugiert. Selbstverständlich dürfen die Zentrifugenhülsen — dies gilt namentlich für Hülsen mit konischem Unterteil — nicht zu eng sein, da die Metallklammern sonst einbiegen und Bruch der Röhrchen verursachen.

Das Ablesen der Fettsäure wird dann in der Weise vorgenommen, daß das Röhrchen senkrecht in ein Wasserbad von 45 Grad gestellt wird. Die Fettsäule wird infolge der Wärmeausdehnung der Ampulleninhalte hochgetrieben und, nachdem Stillstand eingetreten ist, abgelesen. Dabei ist es nicht notwendig, daß der untere Meniskus der Fettsäule mit dem 0-Punkt der Skala zusammenfällt. Genaue Einstellung auf einen beliebigen Teilstrich

wird erreicht, indem der Lipokrit aus dem Wasserbad hervorgehoben wird. Dadurch sinkt die Fettsäule etwas infolge der Abkühlung. Ein Teilstrich der Skala bedeutet 0,04 ccm% des Serums. Die erste sofortige Schleuderung ergibt die phosphorfreien Fette, die zweite Schleuderung nach 24 Stunden ergibt den Gesamtwert, soweit es die Phosphatide enthält, diese in Form ihrer Fettanteile.

Zur Prüfung seines Verfahrens hatte Rückert das Verhalten der verschiedenen Serumfettarten gegenüber der Alkohol versetzten Schwefelsäure mit künstlichen, wässerigen Emulsionen von bekannter Fettmenge und Fettqualität im einzelnen untersucht. Neutralfette + Cholesterin und Cholesterinester ließen sich danach gleich nach der Hydrolyse des Eiweißes durch Auszentrifugieren quantitativ bestimmen. Anders verhielten sich die Phosphatide. Sie gehen in der alkoholischen Schwefelsäure zunächst in Lösung und fallen erst später als Fettsäuren wieder aus. Deswegen ergibt die erste Schleuderung nach 10 Minuten den Wert für die phosphorfreien Lipoide, die zweite Schleuderung nach 12 oder besser 24 Stunden den Fettsäureanteil der Phosphatide.

Es ist demnach eine Bestimmung der Neutralfette + Cholesterin einerseits und der Phosphatide andererseits möglich. Eine Bestimmung der einzelnen Anteile des Blutfettgehaltes ist daher mit dieser Methode nicht möglich.

Rückert hat zur weiteren Prüfung seines Lipokritverfahrens die von ihm gefundenen Werte mit den durch gravimetrische Methoden gewonnenen Resultate verglichen und gute Uebereinstimmung gefunden (zit. nach Rückert):

| Blutserum von | Lipokritverfahren mg% | Petroläther extrakt mg% |
|---|---|---|
| Pat. H. Adipositas morgens nüchtern | 398 | 399 |
| 4 St. nach 100,0 Olivenöl per os . . | 487 | 472 |
| 8 St. nach Oelbelastung . . . . . | 378 | 342 |
| 24 St. nach Oelbelastung . . . . . | 338 | 343 |
| Pat. W. Hypertonie . . . . . | 627 | 622 |

Gestützt auf die von Rückert erwiesene Brauchbarkeit seines Verfahrens und wegen der einfachen, wenig zeitraubenden und relativ billigen Ausführung empfiehlt Rückert seine Methode zur Diagnostik und Beurteilung von Fettresorptionsstörungen, als besonders geeignet für die Erkennung des Resorptionsablaufes und der Wiedereinregulierung des Blutfettspiegels. Er empfiehlt weiterhin das Verfahren dem praktischen Arzt, da er es zu diagnostischen

Zwecken auch bei schwerkranken Patienten ausführen kann, ohne dabei ein gutgeschultes Laboratoriumspersonal, wie es bei den anderen Methoden zur Verfügung zu stehen hat, nötig zu haben.

Nach diesem Verfahren wurden auch unsere, später zu erwähnende Untersuchungen angestellt, weil wir hiermit ein praktisches Vorgehen sahen, dabei aber keinen Nachteil durch ungenaue Werte fanden. Von Rückerts Vorschlägen abweichend führten wir das Verfahren wie folgt aus:

Das intravenös entnommene Blut von 1,0 ccm Menge läßt man zuerst in einem dünnen Glasröhrchen, wie es z. B. zur Ausführung der Nonne Apelt'schen Reaktion gebraucht wird, gerinnen und zentrifugiert anschließend. Das so gewonnene Serum wird nun mittels Pipette in ein Blockschälchen gebracht, dann saugt man mit aufgesetztem Gummischlauch das Serum in den Lipokriten (siehe Abb. eingangs) bis zum Beginn des Kapillaransatzes. (Wir verwenden hier die neue Konstruktion des Lipokriten; bei dem alten Modell wird das Serum in die kleinere Serumampulle bis zur ersten Marke gesaugt.)

Darauf bereitet man die alkoholische Säurelösung, indem man zuerst genau 3 Tropfen der Lösung I (Gelbanilid-Amyl-Alkohol), danach 25 Tropfen der Lösung II (Schwefelsäure-Methylenblau) in das Mischröhrchen gibt. Anschließend wird solange durchgeschüttelt, bis sich an der Glaswand keine Schlierenbildung mehr zeigt. Die ersten aus der Abtropfrille stammenden Tropfen sind nicht zu verwenden, da sie Wasser angezogen haben. Zur vollständigen Lösung wird nun auf dem Bunsenbrenner unter Schütteln vorsichtig erhitzt, bis die Hand das Glas noch eben berühren kann. Eine weitere Erhitzung bewirkt eine Zersetzung des Amyl-Alkohols. Ist die so zubereitete Säurebildung eben erkaltet, taucht man den mit Serum gefüllten Lipokriten mit seinem unteren Ende senkrecht in die Lösung ein und saugt, wobei man Schütteln vermeidet, die Säurelösung auf, bis das sich überschichtende Serum den Teilstrich 0 der Skala erreicht. Nun spannt man den Lipokriten in die Klammer ein (s. Abb.), wobei man einen Flüssigkeitsverlust zu vermeiden hat, und schüttelt jetzt erst, um eine gute Durchmischung in der Pipette zu erreichen.

Nunmehr wird bei einer Umdrehungszahl von 3000 pro Minute 10 Minuten zentrifugiert. Man liest dann die Höhe der Fettsäule an der Skala ab. Es ist nicht notwendig, daß der untere Meniskus der Fettsäule mit dem 0-Punkt der Skala zusammenfällt. Ein Teilstrich der Skala ist gleich 0,04 ccm% des Serums. Die erste sofortige Schleuderung ergibt den phosphorfreien Gesamtanteil, wie oben ausgeführt. Die zweite Schleuderung, die erst

nach 24 Stunden auszuführen ist, den Gesamtfettwert des Serums mit Einschluß der Phosphatide in Form ihrer Fettanteile.

Es sind bei unseren Versuchen verschiedene Fehlermöglichkeiten beobachtet worden: Ungleiche Pipettenfüllung, verschieden langes Zentrifugieren bzw. bei verschieden großen Umdrehungszahlen pro Minute, ungenaue Ablesungen usw. Deshalb ist bei der Ausführung der Versuche aufs genaueste darauf zu achten, daß jeder Versuch unter möglichst gleichen Bedingungen vor sich geht. Aus diesem Grunde erscheint es uns für alle vergleichenden Bestimmungen wichtig, daß sie von ein und derselben Person ausgeführt werden.

Unter dieser Voraussetzung gelingt es mit dem Rückertschen Lipokritverfahren auch nach unserer Erfahrung, die phosphorfreien Gesamtfette bzw. den gesamten Lipoidgehalt des Blutserums bei beliebig viel Untersuchungen innerhalb einer Fehlerbreite von 20—40 mmg% gleichbleibend genau zu bestimmen. Zur Erprobung der Exaktheit der Bestimmung des Blutserums-Lipoidgehaltes wurden die verschiedensten Seren verwandt: Seren von Nüchtern-Blut, von auswärts zwecks Ausführung der Wassermannschen Reaktion eingeschicktes Blut und lipämisches Blut von Versuchspersonen, die vorher mit einem Öltrunk von 100,0 Olivenöl belastet wurden. Auch bei mehrfacher Bestimmung an demselben Serum konnte bei genauem Arbeiten die obige Fehlerbreite eingehalten werden.

Ob die gefundenen Werte mit den durch andere, exaktere Methoden gewonnenen Resultaten übereinstimmen, wurde von uns nicht weiter kontrolliert, da Rückert selbst — wie oben erwähnt — gute Übereinstimmung seiner Resultate mit den gravimetrischen Methoden gefunden hat. Es ist deshalb kein Anhalt gegeben, an den durch das Lipokritverfahren gefundenen Werten zu zweifeln, selbst wenn Werte ermittelt werden, die als pathologisch anzusehen sind, da das Verfahren durch zahlreiche, von Rückert angestellte Kontrollen und übereinstimmende Vergleiche mit exakten Methoden vollauf seine Eignung erwiesen hat.

Bei unseren Untersuchungen zur Kontrolle der Exaktheit des Rückert'schen Verfahrens stellte es sich heraus, daß bei ein und derselben Person bei mehrmaliger Bestimmung des Gesamtlipoidgehaltes beim Blutserum innerhalb einer Woche schon z. T. sehr erhebliche Schwankungen der Werte auftraten. Es sei dabei nochmals auf die Genauigkeit der Methode an sich verwiesen, mit Einschränkung der von uns durch verschiedenste Untersuchungen gefundenen, oben erwähnten Fehlerbreite von 20—40 mmg%. Z. B. fanden wir bei dreimaligen, im gleichen Zeitabstand

innerhalb einer Woche stattfindenden Bestimmungen bei einer gesunden Frau folgende Schwankungen des Fettgehaltes im morgens gewonnenen nüchternen Serum:

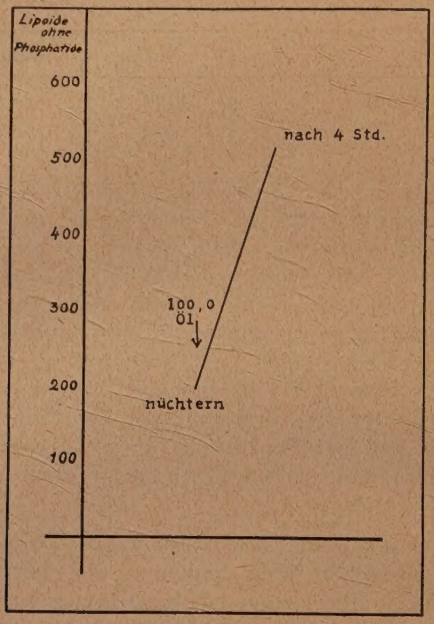
| | mmg% | mmg% | mmg% |
|---|---|---|---|
| Lipoide ohne Phosphatide . . . | 140 | 200 | 240 |
| Gesamtlipoidgehalt . . . . . | 460 | 520 | 520 |

Mit dem Rückert'schen Mikro-Lipokrit-Verfahren zur Bestimmung des Lipoidgehaltes im Blutserum ist ein im Vergleich zu anderen Methoden einfacher Weg gegeben, ganze Reihenuntersuchungen schneller durchzuführen. Was die anderen Methoden wegen ihrer zeitraubenden und durch die Anschaffung teurer Reagentien kostspieligen Ausführungen zum mindesten erschwerten, gewährt das Rückert'sche Verfahren auf verhältnismäßig einfachem Wege. Es erfordert eine geringe Ausgangsmenge von Blut und wird für den, der sich erst mal mit dem Verfahren genügend vertraut gemacht hat, bei Beachtung der erwähnten Fehlermöglichkeiten in der Ausführung sehr einfach, wobei doch genügend exakte Resultate erzielt werden.

Weiterhin ist mit dem Lipokrit-Verfahren, wie auch Rückert vorschlägt, ein einfacher Weg gegeben, den Fettstoffwechsel der Leber zu prüfen. Eine reine Leberfunktionsprüfung kann die Prüfung des Fettstoffwechsels nicht sein, da das Schicksal des eingegebenen Olivenöltrunks nicht allein von der Leberfunktion abhängt. Hier sind auch andere Faktoren maßgebend: genügendes Vorhandensein und normale Zusammensetzung der Galle und des Pankreassekretes sowie genügende Resorptionsfähigkeit der Darmwand, die bei Erkrankungen z. B. Amyloid natürlich vermindert ist. Fernerhin ist die Fettresorption bei Stauungen im Pfortadergebiet gestört. Aber im Verein mit anderen Funktionsprüfungen bietet uns das Verfahren eine wertvolle Hilfe zur Erkennung der Funktionstüchtigkeit der Leber.

Es wurden zu diesem Zweck auch zunächst Bestimmungen der Belastungslipaemie bei Gesunden gemacht. Bei normaler Funktion der Leber ist ein starkes Ansteigen des Serumlipoidgehaltes nach Öl per os zu verzeichnen, was sich schon makroskopisch durch deutlich sichtbare, milchige Trübung des Serums verrät (sogenannte alimentäre Lipaemie). Dabei werden die höchsten Werte nach 4 Stunden erreicht, nach 8 Stunden ist ein Absinken der Werte zu verzeichnen, während nach 24 Stunden die Normalwerte wieder

erreicht sein müssen. Das starke Ansteigen des Serumlipoidgehaltes ist aus folgender Kurve ersichtlich:




Unter Hinweis auf die mannigfachen Einflüsse auf den Fettstoffwechsel überhaupt und unter Hinweis auf die geprüfte Exaktheit der Rückert'schen Methode an sich, ist doch die Möglichkeit gegeben, eine Prüfung des Fettstoffwechsels der Leber durchzuführen. Wir haben diese Art der Prüfung des Fettstoffwechsels neben den üblichen Leberfunktionsprüfungen (Galaktose- und Lävulosebelastung, Prüfung der Gallenfarbstoffausscheidung im Urin und des Bilirubingehaltes im Blut) bei Hautleiden oft verwandt.

Wie erwähnt, wird das normalerweise klare Serum nach reichhaltiger Fettzufuhr milchig trübe. Das Auftreten dieser Verdauungslipaemie ist physiologisch; die Trübung fehlt aber im Serum eines Ikterischen, trotzdem hier auch schon ohne Fettbelastung die Lipoide z. T. beträchtlich vermehrt sein können (sogenannte latente cholaemische Lipaemie nach Bürger). Die Maskierung des vermehrten Lipoidgehaltes ist dadurch zu erklären, daß die ja gleichfalls vermehrten Gallensäuren sie in Lösung halten. Hier bietet die Rückert'sche Methode einen einfachen, sicheren

Weg, die Vermehrung des Lipoidgehaltes zu erkennen, da hier die makroskopische Bestimmung naturgemäß versagen würde. Ferner fehlt bei schweren Leberstörungen erfahrungsgemäß die alimentäre Hyperlipaemie. So zeigten Bürger und Habs, daß bei Leberzirrhosen nach Ölbelastung die alimentäre Lipaemie nicht auftritt und daß das Serum klar bleibt. Auch hier ist die Prüfung der Fettbelastung mit dem Rückert'schen Verfahren wertvoll, da gerade bei Zirrhosen die sonst üblichen Leberfunktionsprüfungen (Lävulose- und Galaktosebelastungen) versagen können.

Die von Rückert gefundene weitgehende Übereinstimmung mit den durch exaktere Methoden nachweisbaren Werten gibt somit die Berechtigung, sein leicht ausführbares Lipokrit-Verfahren für Reihenuntersuchungen auch bei Hautkrankheiten anzuwenden. Bei Hautkrankheiten interessieren natürlich vor allem die Dermatosen, bei denen eine Störung des Fettstoffwechsels in irgendeiner Art zu erwarten ist. Dazu gehören u. a. die Seborrhoea oleosa, die Lipomatosis und Fett-Tumoren anderer Art. Über charakteristisches Verhalten der einzelnen Lipoidanteile im Blutserum bei Hautkrankheiten ist nur wenig bekannt. Am eingehendsten ist der Cholesteringehalt des Blutserums auch unter pathologischen Verhältnissen erforscht.

Schaaf und Werner fanden in 8 Xanthom-Fällen den Gesamtlipoidgehalt des Blutes 7mal erhöht und einmal normal. Der Phosphatid-Phosphor-Gehalt war 7mal erhöht und einmal normal. Das Gesamtcholesterin im Blut war 2mal erhöht, 2mal normal und 4mal erniedrigt.

Wile, Eckstein und Curtis fanden in den untersuchten Xanthom-Fällen einen normalen Blutcholesterinspiegel und, wenn ein Diabetes vorlag, eine im Vergleich zu der gleichzeitig bestehenden bedeutenden Lipaemie nur geringe Erhöhung des Cholesteringehaltes.

Ishimaru fand dagegen bei 4 Fällen von Xanthoma multiplex und 2 Fällen von Xanthoma palpebrarum stets starke Erhöhung des Cholesterinspiegels im Blut, ebenso Ingram in einem von ihm untersuchten Xanthomfalle. Jordans, van der Horst und Neumark fanden meist eine Erhöhung des Cholesteringehaltes im Blut.

Auch bei der Psoriasis schwankten die gefundenen Cholesterinwerte. Eine Erhöhung des Blutcholesterinspiegels geben Pulay, Murakami, Rosen und Krasnow an.

Normale Verhältnisse finden Strickler und Adams.

Schreiner und Bilger finden zwar auch die Lecithin- und Cholesterinwerte normal, jedoch einen erniedrigten Lipoid-

quotienten. Eine Hypocholesterinaemie bei Psoriasis wird von Bernhardt und Zalewski angegeben.

Beim Ekzem finden Neumark, Ameisenowna und Lenartowicz eine Hypercholesterinaemie.

Meist normale Cholesterinwerte gibt Lacroix an.

Lipomatosis und Lipomtumoren gehen mit einer Erhöhung des Blutcholesteringehaltes einher. Dies bestätigen Laurentier, Bonnefous und Valdiguie.

Verschiedentlich sind auch die Angaben bei der Seborrhoea oleosa. Eskudero findet in 2 Fällen von starker chronischer Seborrhoea oleosa eine totale Hyperlipaemie, während Rosen und Krasnow normale Cholesterinwerte angeben.

Wenn auch bei diesen Dermatosen nur die Cholesterinwerte angegeben sind, so sind sie doch insofern auch auf die Lipoidwerte zu beziehen, da nach Bürger eine Änderung im Cholesteringehalt des Blutes mit einer entsprechenden Änderung des übrigen Lipoidgehaltes einhergeht.

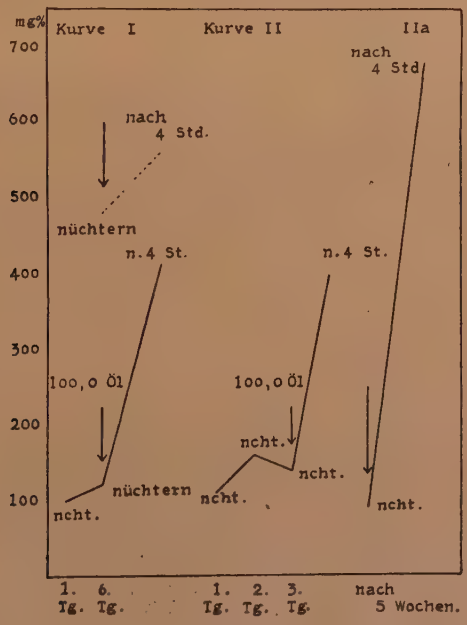
Nach unseren Untersuchungen zur Nachprüfung der Rückertschen Angaben und seines Lipokrit-Verfahrens und unserer Feststellung der Brauchbarkeit dieser Methode zur Bestimmung der Blutfettverhältnisse während der Belastungslipaemie haben wir das Verfahren auch für Reihenuntersuchungen zur Feststellung der normalen Durchschnittswerte der Gesamtlipoide und phosphatidfreien Anteile im Serum bei Hautleiden verwandt. Es gelangten hier Fälle von Psoriasis, Ekzem, Seborrhoe und besonders auch von Salvarsan-Dermatitis zur Untersuchung. Bei den letzteren besonders deshalb, weil hier in einigen Fällen die üblichen Leberfunktionsprüfungen und insbesondere die Prüfung der Fettresorptionsverhältnisse nach Belastung mit Öl abnorm ausfielen. Es wurde damit der Versuch gemacht, ob auch hinsichtlich des Blutfettnüchternwertes und der Belastungslipaemie bei diesen Hautaffektionen ein charakteristisches Verhalten festzustellen war.

Die Art der Ausführung dieser Reihenuntersuchungen war folgende: Es wurden innerhalb einer Woche möglichst an 3 Tagen bei gleichbleibender Kost Bestimmungen des Serumlipoidgehaltes und seiner Anteile ausgeführt. Um Fehler zu vermeiden und um möglichst genaue Ergebnisse zu erhalten, wurde anfangs jede Bestimmung doppelt ausgeführt. Nachdem die Blutfettnüchternwerte derart 3mal in einer Woche bestimmt waren, wurde die Versuchsperson mit 100,0 reinem Olivenöl nach nochmals vorausgegangener Nüchternwertbestimmung belastet. Darauf wurde in zweistündigen Intervallen und später nur nach der 4. Stunde der Lipoidgehalt des Serums bestimmt. Die gewonnenen Werte zeigten in den bisher

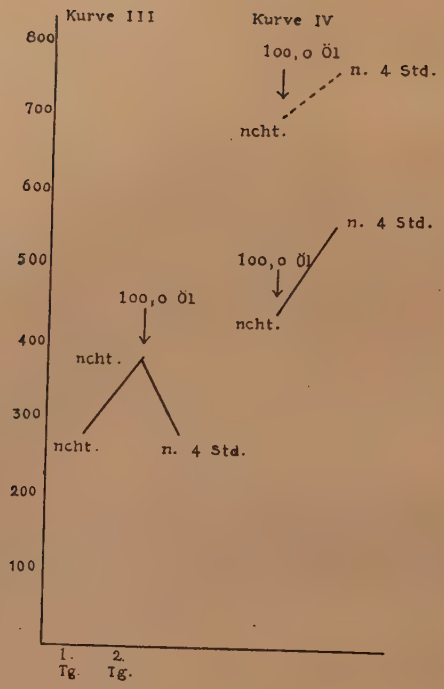
untersuchten Fällen von Psoriasis, Seborrhoe und Ekzem kein abnormes Verhalten hinsichtlich der Nüchternwerte als auch der Belastungswerte. Die gefundenen Zahlen lagen alle innerhalb physiologischer Grenzen.

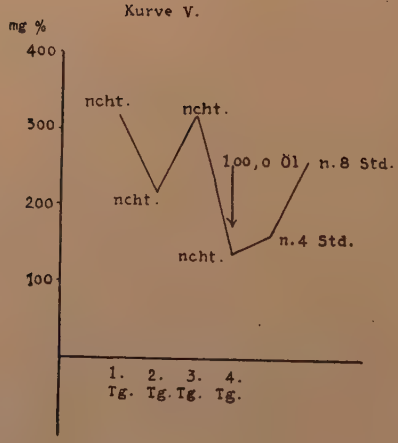
Im Gegensatz zu diesem wenig charakteristischen Verhalten des Blutserumlipoidgehaltes bei Ekzem, Psoriasis und Seborrhoe wurden bei den schon bisher untersuchten Fällen von Salvarsan-Dermatitis Werte gefunden, die stark von der Norm abwichen. Zur Untersuchung gelangten 4 Fälle von Salvarsan-Dermatitis, die z. T. mit schwerer Schädigung der Leberfunktion einhergehen. Es unterschieden sich sowohl die Lipoidwerte des Nüchternblutes, als auch die des nach Belastung mit 100,0 Olivenöl gewonnenen Serums.

Die gefundenen Werte dieser Salvarsandermatitiden sind in nachfolgender Tabelle eingetragen und im Vergleich zu den Werten eines Stoffwechselgesunden gesetzt.




Erklärung: nücht. = nüchtern
——— = Lipoide ohne Phosphatide.
— — — — = Gesamtlipoide. ⸸ = 100,0 Oel.


Kurve III
Kurve IV
100,0 Öl
n. 4 Std.
ncht.
800
700
600
500
400
300
200
100
n. 4 Std.
100,0 Öl
ncht.
100,0 Öl
ncht.
ncht.
ncht.
n. 4 Std.
1. Tg.
2. Tg.


Kurve V.
mg %
400
300
200
100
ncht.
ncht.
ncht.
100,0 Öl
n.8 Std.
n.4 Std.
ncht.
1. Tg.
2. Tg.
3. Tg.
4. Tg.

Die Kurve 1 der großen Tabelle zeigt das normale Verhalten der phosphatidfreien Blutlipoide im Nüchternblut und das starke Ansteigen der Werte nach Belastung mit 100,0 Olivenöl:

E. W. 33 J. alt, Hausmädchen: Condylomata acuminata (Go negativ). Nüchternwerte der phosphatidfreien Lipoidanteile 100 mg%. Bei einer nach 5 Tagen erneuten Untersuchung 120 mg%. Im Anschluß an die letzte Bestimmung wird 100,0 Olivenöl gegeben: Es findet ein promptes Ansteigen des phosphatidfreien Anteils auf 405 mg% und der Gesamtlipoide von 480 mg% des Nüchternblutes auf 560 mg% in 4 Stunden statt. Das Serum wurde nach dem Ölstoß stark lipaemisch. Also ein in jeder Beziehung normales Verhalten des Blutfettes.

Kurve 2 zeigt das Verhalten der Blutlipoide bei einer leichten Salvarsan-Dermatitis ohne Leberschädigung:

L. K. 18 J. alt, Dienstmädchen: Lues II. Erste kombinierte Kur (Bismogenol + Neosalvarsan). Nach der 3. Doppelinjektion tritt eine leichte Salvarsan-Dermatitis auf. Die Leber zeigt im klinischen Bilde normale Verhältnisse. Die üblichen Funktionsprüfungen (Gallenfarbstoffe im Urin, Bilirubin im Serum und Lävulose- und Galaktose-Belastungen) ergeben ein normales Bild. Die an 3 Tagen vorgenommenen Nüchternwertbestimmungen für die phosphatidfreien Lipoide ergeben Werte von 120, 160 und 140 mg% (auch hier die oben erwähnten Tagesschwankungen). Der nach der letzten Wertung gegebene Ölstoß bewirkt ein Hinaufschnellen des Wertes auf 400 mg% innerhalb von 4 Stunden. Nach 8 Stunden ist eine Herabsetzung auf 320 mg% zu verzeichnen, also auch hier ein vollkommen normales Bild. Nach gut 5 Wochen wurde erneut eine Kontrollbestimmung vorgenommen: Die phosphatidfreien Lipoide steigen nach dem Ölstoß von einem Nüchternwert von 90 mg% auf 680 mg%. Ebenso steigt der Gesamtlipoidgehalt von einem Nüchternwert von 460 mg% auf 780 mg%. Das Serum wird nach der Ölbelastung stark lipaemisch. Auch der Kontrollversuch bestätigt das normale Verhalten der Lipoide. Die Bestimmung nach dem Rückert'schen Verfahren ergibt also hier ebenso wie die andern klinischen Untersuchungsmethoden eine normale Teilfunktion der Leber.

Kurve 3: K. O. 19 J. alt, Hausmädchen: Lues II. 6 Kuren, die letzte mit Myosalvarsan-Bismogenol. 8 Tage später Ausbruch einer Salvarsan-Dermatitis.

Status: Herz und Lungen o. B. Milz fühlbar vergrößert, Leber zweifingerbreit palpabel. Im Urin sind die Gallenfarbstoffe schwach positiv. Bilirubin im Serum an der oberen Grenze der Norm. Belastungsproben mit Lävulose ergeben ebenfalls nicht normale Ver-

hältnisse. Es liegt also eine sichere Leberschädigung vor. Es handelt sich um einen mittelschweren Fall von Salvarsan-Dermatitis. Die Kurve zeigt uns erstmal den relativ hohen Ausfallwert von 280 mg% für den phosphatidfreien Anteil am ersten Tag der Bestimmung, am nächsten einen Nüchternwert von 380 mg%. Nach dieser Wertung wird 100,0 Olivenöl per os gegeben. Es erfolgt wider Erwarten nach 4stündigem Abstand ein Herabsinken der Werte auf 280mg%. Das Serum bleibt nach der Ölbelastung klar.

In diesem Falle haben wir ein anormales Verhalten der Lipoide im Blutserum: 1. der relativ hohe Nüchternwert der Lipoide, 2. die fehlende Steigerung nach der Ölbelastung, sogar das Absinken der Werte, 3. die ausbleibende Trübung des Serums nach dem Ölstoß (sogenannte latente cholaemische Lipaemie nach Bürger). Neben den anderen klinischen Leberfunktionsprüfungen weist also auch das Lipokrit-Verfahren zur Bestimmung des Lipoidgehaltes im Blutserum überzeugend auf eine Funktionsuntüchtigkeit der Leber hin.

Kurve 4: M. D. 23 J. alt, Buchbinderin. Lues II. Einige Tage nach der ersten kombinierten Kur Ausbruch einer Salvarsan-Dermatitis.

Status: Cor und Pulmo o. B. Leber und Milz schwach palpabel. Urobilin und Urobilinogen stark positiv. Bilirubin im Serum fast 50 % über der Norm. Belastungsprobe mit Lävulose ergibt normale Verhältnisse. Die Patientin ist schwach ikterisch. Die Leberfunktion ist nicht genügend. Auch hier zeigt uns die Bestimmung der Lipoide im Blutserum pathologische Verhältnisse: Wir finden für den phosphatidfreien Anteil den sehr hohen Nüchternwert von 440 mg% und für die Gesamtlipoide einen Ausgangswert von 700 mg%. Der 4 Stunden nach dem Ölstoß gemessene Belastungswert ergibt die relativ niedrige Steigerung auf 560 mg% für die phosphatidfreien Lipoide und auf 760 mg% für die Gesamtlipoide. Die Rückert'sche Lipoidbestimmung zeigt auch hier die hohen Ausgangswerte und ihre mangelhafte Steigerung nach der Ölbelastung als Ausdruck einer Störung der Teilfunktion des Fettstoffwechsels.

Kurve 5: F. R. 36 J. alt, Hausmädchen. Lues II. Im Anschluß an zweite Kur Salvarsan-Dermatitis.

Status: Cor + Pulmo o. B. Leber ragt etwas über den Rippenbogen. Urobilin und Urobilinogen positiv. Bilirubin im Serum etwas über der Norm. Es besteht also eine sichere Leberschädigung. Die Lipoidbestimmung vor und nach Ölbelastung ergibt ebenfalls pathologische Verhältnisse. Die an 4 aufeinanderfolgenden Tagen bestimmten phosphatidfreien Lipoide zeigen wieder die eingangs

erwähnten Tagesschwankungen des Nüchternwertes: Es wurden gemessen 320, 220, 320 und 140 mg%. Im Anschluß an die letzte Bestimmung wird 100,0 Olivenöl gegeben. 4 Stunden nach der Ölbelastung ist ein langsames Ansteigen auf 160 mg% zu verzeichnen, während nach 8 Stunden erst 260 mg% erreicht wird. Das Serum bleibt auch in diesem Falle klar, also ein vollkommen atypisches Verhalten. Bezeichnend für die Störung der Teilfunktion des Fettstoffwechsels ist das verzögerte und mangelhafte Ansteigen nach dem Ölstoß.

Die erwähnten Beobachtungen in den Fällen von Salvarsan-Dermatitis ergeben also für die Fälle ohne erkennbare Schädigung der Leber ein normales Verhalten der Lipoidwerte im Nüchternblut und nach Belastung mit Öl. Bei nicht normaler Leberfunktion, insbesondere bei Erhöhung des Bilirubinspiegels im Blut kann der Gesamtlipoidgehalt und der phosphatidfreie Anteil im Nüchternblut erhöht sein, während andererseits die Belastungslipaemie weniger deutlich wird oder gänzlich fehlt.

Es kann deshalb beim Ablauf einer Salvarsan-Dermatitis die Kontrolle der Gesamtlipoide und phosphatidfreien Anteile im Blutserum nüchtern und bei Belastungslipaemie neben anderen klinischen Leberfunktionsprüfungen eine mangelnde Leberfunktion erkennen lassen. Die Brauchbarkeit des Lipokrit-Verfahrens für diese Prüfung ist eingangs erwähnt.

## Zusammenfassung:

1. Das von Rückert angegebene Lipokrit-Verfahren, eine neue, technisch einfallsreiche, einfache Mikromethode zur Lipoidbestimmung des Blutserums kann bei weitgehender Nachprüfung als ein genügend exaktes, vielseitig anwendbares Verfahren bestätigt werden.

2. Diese Methode ist für fortlaufende Reihenuntersuchungen, insbesondere auch in der Anwendung zur Erkennung des Ablaufs der Teilfunktion des Fettstoffwechsels der Leber verwendbar.

3. Bei verschiedenen Dermatosen (Psoriasis, Ekzem, Seborrhoe) kann hinsichtlich der Gesamtlipoide und seiner phosphatidfreien Anteile im Serum weder nüchtern noch nach Fettbelastung ein krankhaftes Verhalten festgestellt werden.

4. Bei Fällen von Salvarsan-Dermatitis, die mit einer Leberschädigung kombiniert sind, scheint der Gehalt an Gesamtlipoiden und seiner phosphatidfreien Anteile im Blutserum erhöht. In diesen Fällen kann die Prüfung des Fettstoffwechsels als Teilfunktionsprüfung der Leber von Wert sein.

Am Schlusse meiner Arbeit möchte ich nicht unterlassen, Herrn Professor Dr. Nageli für die liebenswürdige Überlassung des Themas und die mir erteilten Ratschläge meinen verbindlichsten Dank zu sagen.

# LITERATUR.


Ameisenowna und Lenartowicz: Freies Cholesterin im Blut von Luikern und anderen Hautkranken. Zentralbl. f. Haut- u. Geschl.-Krankh. 1925, Bd. 17, S. 336.

Bang, J.: Mikromethoden zur Blutuntersuchung. Verlag Bergmann-München, 1922.

Bernhardt, R.: Einige Bemerkungen über Schuppenflechte. Erblichkeit, Stoffwechsel, nervöse Einflüsse. Zentralbl. f. Haut- u. Geschl.-Krankh. 1928, Bd. 27, S. 500.

Bernhardt, R. und Zalewski, J.: Cholesterinämie bei Hautleiden. Zentralbl. f. Haut- u. Geschl.-Krankh. 1925, Bd. 16, S. 659.

Dieselben: Cholesterinämie bei Psoriasis. Zentralbl. f. Haut- u. Geschl.-Krankh. 1926, Bd. 19, S. 230.

Dieselben: La cholesterine dans les maladies de la peau. Zentralbl. f. Haut- u. Geschl.-Krankh. 1926, Bd. 20, S. 555.

Bonnefous, R. et Valdiguie, A.: Hypercholesterinemie et lipomatose. Zentralbl. f. Haut- u. Geschl.-Krankh. 1924, Bd. 14, S. 174.

Dieselben: Lipomatose et hypercholesterinemie. Zentralbl. f. Haut- u. Geschl.-Krankh. 1925, Bd. 17, S. 177.

Bürger, M.: Über cholaemische Lipaemie. Münch. med. W. 1922, No. 4, S. 104.

Bürger, M. und Habs, H: Über Störungen der Cholesterin- und Fettresorption bei Leberzirrhose. Klin. Wochenschr. 1927, No. 45, S. 2125.

Dieselben: Über die Veresterung des Serumcholesterins bei Leberkrankheiten. Klin. Wochenschr. 1927, No. 47, S. 2221.

Eskudero, P.: Studium der Lipaemie in einem Falle von Seborrhoea fluens. Zentralbl. f. Haut- u. Geschl.-Krankh. 1930, No. 32, S. 720.

Eskuduro, P.: Studium der Lipaemie in einem Falle von Seborrhoea fluens. Zentralbl. f. Haut- u. Geschl.-Krankh. 1931, No. 38, S. 500.

Holtz: zit. n. Schaaf.

Ingram, J.: Xanthomatosis cutis and hypercholesterolaemia. Zentralbl. f. Haut- u. Geschl.-Krankh. 1928, Bd. 26, S. 68.
Ishimaru, H.: Hautkrankheiten und Cholesterinaemie. Zentralbl. f. Haut- u. Geschl.-Krankh. 1924, Bd. 11, S. 102.
Jadassohn: Handb. d. Haut- und Geschlechtskrankheiten. 5. Bd., 1. Teil.
Jordans, G. und van der Horst, N.: Über den Fettstoffwechsel bei Xanthomen. Zentralbl. f. Haut- und Geschl.-Krankh. 1932, XLI, S. 354.
Lacroix, A.: De la cholesterinemie et de la cholesterimie dans le psoriasis. Zentralbl. f. Haut- u. Geschl.-Krankh. 1927, Bd. 22, S. 769.
Derselbe: De la Cholesterenemie et de la Clycemie dans les dermatoses. Contribution a l'etude des troubles humoraux en dermatologie. Zentralbl. f. Haut- u. Geschl.-Krankh. 1927, Bd. 24, S. 473.
Lepehne, G.: Die Erkrankung der Leber- und Gallenwege. Münch. med. W. 1929, S. 285, 716, 849, 1385, 1468, 1650, 1805, 1928, 1979, 2142, 2169.
Laurentier, Ch. u. Valdiguie, A: Lipomatose et hypercholesterinemie. Zentralbl. f. Haut- u. Geschl.-Krankh. 1928, Bd. 25, S. 209.
Murakami, T.: Cholesteringehalt im Blut bei verschiedenen Dermatosen und bei Syphilis. Zentralbl. f. Haut- u. Geschl.-Krankh. 1931, Bd. 35, S. 623.
Neumark, S.: Über den Gesamtcholesteringehalt im Blutserum bei einigen Dermatosen im Zusammenhang mit dem Einfluß der endokrinen Drüsen auf die Cholesterinaemie. Arch. f. Derm. 1930, Bd. 163, S. 556.
Pulay: zit. n. Schreiner.
Rosen, J. and Krasnow, F.: Blood cholesterol findings in syphilis and in other skin diseases. Zentralbl. f. Haut- u. Geschl.-Krankh. 1927, Bd. 21, S. 276.
Rückert, W.: Eine einfache volumetrische Mikrobestimmung des Blutfettes (Lipokritverfahren). Klin. Wochenschr. 1931, Bd. 2, S. 1853.
Schaaf, F.: Der Lipoidstoffwechsel (mit besonderer Berücksichtigung der Xanthombildung). Zentralbl. f. Haut- u. Geschl.-Krankh. 1930, Bd. 35, S. 1—32 und S. 193—213.
Schaaf, F. u. Werner, A. J.: Die Pathogenese der Xanthome. Die Beziehungen von Cholesterin — Phosphatid — und Gesamtfettgehalt des Blutes zur Entstehung der Xanthome. Arch. f. Derm. 1930, Bd. 162, S. 217.

Schreiner und Bilger: Lipoidstoffwechseluntersuchungen bei der Psoriasis. Derm. Wochenschr. 1932, Bd. 94, S. 505.
Strickler, A. and Adams, D.: Cholesterol metabolism in certain dermatoses. With special reference to acne vulgaris. Zentralbl. f. Haut- und Geschl.-Krankh. 1932, Bd. 42, S. 704.
Wile, Eckstein u. Curtis: Lipid studies in xanthoma. Zentralblatt f. Haut- u. Geschl.-Krankh. 1929, No. 30, S. 830.
Dieselben: Lipid studies in xanthoma. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechts-Krankh. 1930, Bd. 33, S. 364.
Windaus: zit. nach Schaaf.

# LEBENSLAUF.

Ich, Ommo Bernhard Georg Willms, Sohn des prakt. Arztes Dr. med. Folkard Willms und seiner Ehefrau Emma, geb. Culemann, bin am 18. Dezember 1908 zu Kirchweyhe b. Bremen geboren.

Nach einjährigem Besuch der Volksschule zu Kirchweyhe und zweijährigem Privatunterricht im Elternhause absolvierte ich daran anschließend das Alte Gymnasium zu Bremen, an dem ich 1927 das Abiturientenexamen bestand.

Sommer 1927 ließ ich mich in der Medizinischen Fakultät der Universität Erlangen immatrikulieren. Sommer 1929 studierte ich in Rostock, wo ich Anfang des Wintersemesters 1929/30 das Pysikum bestand.

Die klinischen Semester verbrachte ich in Rostock, Wien, Erlangen, Rostock. Hier bestand ich Februar 1933 das Staatsexamen.

Seit dem 1. März 1933 bin ich als Medizinal-Praktikant an der Universitäts-Hautklinik Rostock tätig.